



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Ano Lectivo 2015/2016

6º Ano

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Avaliação da Sobrevivência de Doentes Transplantados Hepáticos Co-infectados por VIH/VHC ou VHB

Carolina Regina Freitas Silva

Directora Prof. Doutora Emília Valadas

Trabalho orientado por Dr. Fernando Maltez

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto da conclusão do
Curso de Mestrado Integrado em Medicina.

Este Trabalho Final foi escrito em conformidade com o antigo Acordo
Ortográfico da Língua Portuguesa.

Lista de acrónimos

ARVs- anti-retrovíricos

CHC – carcinoma hepatocelular

CMV – citomegalovírus

EAM – enfarte agudo do miocárdio

IPs- inibidores das proteases

nNITRs -análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

PAF – polineuropatia amiloidótica familiar

RAL- raltegravir

SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida

SNC – sistema nervoso central

SK – sarcoma de Kaposi

TARV – terapêutica antirretrovírica

TB – tuberculose

TH – transplante hepático

VIH – vírus da imunodeficiência humana

VIH-1- vírus da imunodeficiência humana do tipo 1

VIH-2- vírus da imunodeficiência humana do tipo 2

VHB – vírus da hepatite B

VHC – vírus da hepatite C

VHD – vírus da hepatite Delta

Índice

Lista de acrónimos	3
Índice de quadros.....	5
Índice de gráficos	5
Resumo.....	6
Abstract	7
Introdução.....	8
Critérios de inclusão.....	10
Profilaxia no período pré-transplante hepático.....	12
Profilaxia no período pós-transplante hepático	13
A imunossupressão e os anti-retrovíricos: um paradigma.....	14
Objectivos.....	15
Material e Métodos.....	15
Resultados	16
Discussão	27
Conclusão	30
Agradecimentos	31
Bibliografia	32

Índice de quadros

- 1- Quadro1 – Critérios de inclusão para transplante hepático de doentes infectados por VIH – página 11
- 2- Quadro 2 - Características demográficas, clínicas, virológicas e imunológicas de 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB (2007-2015) – página 18
- 3- Quadro 3- Evolução clínica de 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB (2007-2015) – página 22
- 4- Quadro 4 – Taxa média de sobrevivência dos 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB (2007-2015) – página 26

Índice de gráficos

- 1- Gráfico 1 - Distribuição por sexo e por grupo etário de 26 doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB (2007-2015) – página 19
- 2- Gráfico 2 – Sobrevivência de doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB, de acordo com o sexo e o grupo etário (2007-2015) – página 23
- 3- Gráfico 3 – Sobrevivência global de 26 doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB após transplante hepático (2007-2015) – página 24
- 4- Gráfico 4 – Tempo de sobrevivência de 26 doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB, após o transplante hepático (2007-2015) – página 25

Resumo

Nos doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH), a co-infecção por vírus da hepatite C (VHC) e por vírus da hepatite B (VHB) tem uma prevalência estimada de 33% e de 9%, respectivamente. Em resultado da terapêutica antirretrovírica (TARV) e da diminuição das complicações oportunistas, a sobrevivência dos doentes aumentou e a doença hepática crónica consequente a estes vírus hepatotrópicos tornou-se numa das suas principais causas de morbilidade e mortalidade, pelo que para muitos deles, a única solução é o transplante hepático (TH).

No centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação do Hospital de Curry Cabral foram submetidos a TH, desde 2007, 22 doentes co-infectados por VIH/VHC, dois doentes co-infectados por VIH/VHB, um doente co-infectado por VIH/VHB/VHC e um doente co-infectado por VIH/VHB/VHC e vírus da hepatite delta (VHD). A análise retrospectiva destes 26 doentes (73,1% do sexo masculino e 26,9% do sexo feminino) mostrou uma sobrevivência global de 76,9%, com uma taxa de sobrevivência média ao fim de um ano, dois anos e três anos de 84,6%, 80,8% e 80,8% respectivamente. Não parece haver diferença significativa na morbilidade e na mortalidade, comparativamente a doentes seronegativos para VIH, conforme o referido em diferentes estudos.

O TH nesta população de doentes, se respeitados os critérios de inclusão e de exclusão e havendo o apoio de uma equipa multidisciplinar, pode ser uma forma eficaz de tratamento.

Palavras chave: transplante hepático, VIH, VHB, VHC, VHD.

Abstract

In patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), co-infection with hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) has an estimated prevalence of 33% and 9%, respectively. As a result of antiretroviral therapy (HAART) and reduction of opportunistic complications, survival of patients has increased and chronic liver disease, consequent to these hepatotropic viruses, has become the main cause of morbidity and mortality. For many of them the only solution is liver transplant (LT).

In Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação of Curry Cabral Hospital, since 2007, twenty two patients co-infected with HIV/HCV, two patients co-infected with HIV/HBV, one patient co-infected with HIV/HBV/HCV and one patient co-infected with HIV/HBV/HCV and hepatitis delta virus (HDV), underwent liver transplant. A retrospective analysis of these 26 patients (73,1% males and 26,9% females) showed an overall survival rate of 76,9%, with an average survival rate after one year, two years and three years of 84,6%, 80,8% and 80,8%, respectively. It appears that it doesn't exist a significant difference in morbidity and mortality compared to HIV negative patients, as reported in different studies.

If the inclusion and exclusion criteria are respected and if there is the support of a multidisciplinary team, LT in this cohort of patients can be an effective form of treatment.

Keywords: Liver transplant, HIV, HBV, HCV, HDV

Introdução

As causas mais frequentes de doença hepática na população seropositiva para VIH são a infecção por VHB e/ou VHC, a medicação hepatotóxica, o álcool e o abuso de drogas ilegais. Entre elas as mais prevalentes são as infecções por vírus hepatotrópicos. Desta forma, a prevalência de co-infecção por VHC ou VHB na população seropositiva para VIH é de cerca de 33% e de 9%, respectivamente. ¹

A infecção por VIH acelera de modo muito significativo a progressão da doença hepática.² Nos co-infectados por VHC, a probabilidade de evolução para cirrose hepática e para carcinoma hepatocelular (CHC) é mais elevada e o curso clínico é mais rápido, quando comparado com indivíduos monoinfectados ou com co-infectados por VHB.³ A probabilidade de resposta à terapêutica antivírica para a hepatite C é, também, menor. ⁴

Antes da introdução da TARV, os indivíduos infectados por VIH morriam, sobretudo de infecções oportunistas, verificando-se que não chegavam a desenvolver doenças crónicas, ou que estas não eram causa importante de mortalidade. Porém, com a introdução da TARV e o consequente aumento progressivo da sobrevivência dos doentes, essas doenças não oportunistas assumiram maior importância, com especial destaque para a doença hepática e para as suas complicações, conduzindo à falência hepática e, em muitos casos, à necessidade de TH.⁵

O TH foi sempre uma opção de tratamento na população seronegativa para VIH. Enquanto, em muitos Centros de transplantação, a infecção por VIH era considerada uma contra-indicação absoluta para esse procedimento⁶, temendo-se pela progressão mais rápida desta infecção, em consequência da imunossupressão iatrogénica, e, em resultado disso, por mais complicações oportunistas e maior falência do enxerto. Porém, após a introdução da TARV em 1996, que permitiu melhorar o controlo clínico, virológico e imunológico dos doentes, a infecção por VIH deixou de ser vista como uma contra-indicação absoluta. Na verdade, antes de 1996 os resultados pós-transplantação hepática em doentes seropositivos para VIH eram pobres ².

A sobrevivência ao fim de três anos rondava os 45% e, a principal causa de morte era a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Com a introdução da TARV, a sobrevivência ao fim de um ano passou a ultrapassar os 80%.² Num estudo retrospectivo com 227 doentes infectados por VIH, submetidos a TH entre 2003 e 2008, a sobrevivência ao fim de um ano foi de 100% e ao fim de dois anos de 80%. Estes resultados eram semelhantes aos da população transplantada e não infectada por VIH.⁴

Entretanto, a experiência com infectados por VIH foi-se acumulando e o TH começou a ser também uma solução terapêutica para os co-infectados por VIH/VHC ou VHB, e deve ser considerado em várias situações, como por exemplo, na insuficiência hepática fulminante, na doença hepática crónica descompensada (ascite, encefalopatia, rotura de varizes esófago-gástricas) ou no CHC desde que reunidos determinados critérios (nódulo com menos de 5 cm ou, três nódulos não ultrapassando nenhum deles 3 cm e, sem invasão macroscópica da veia porta).⁷

As técnicas cirúrgicas utilizadas no transplante hepático nos doentes seropositivos e nos doentes seronegativos são semelhantes. Antigamente, a preocupação nestas situações prendia-se com o facto de os cirurgiões terem receio do contacto com o sangue contaminado⁸. Actualmente esta preocupação não é fundamentada⁹, tendo esta dificuldade ter sido ultrapassada com a utilização de técnicas cirúrgicas estéreis e precauções universais⁸. O risco de transmissão do VIH é baixo e inferior ao risco de transmissão VHB e VHC.⁹ Adicionalmente a concentração das partículas víricas no sangue é baixa e a virémia pré-transplante destes doentes é igualmente baixa.⁸

Caso ocorra exposição durante o procedimento cirúrgico deverá ser realizada profilaxia anti-retrovírica.¹⁰

Devido ao aumento dos doentes a necessitarem de transplante, uma das preocupações actuais é a escassez de órgãos. A acrescentar a este facto está o aumento da esperança média de vida, e consequentemente a redução do número de dadores. Adicionalmente, os órgãos transplantados não estão livres de risco e podem transmitir cancro, infecções, doenças autoimunes e/ou metabólicas. Os órgãos utilizados incluem órgãos de cadáver e de dadores vivos.¹¹

Para os co-infectados por VIH/VHC ou VHB candidatos ao TH, há que considerar critérios de inclusão rigorosos e ter em consideração o momento ideal para o transplante, pois o atraso na referenciação dos doentes pode permitir o agravamento do quadro clínico, impossibilitando os doentes de o realizarem¹². O momento correcto para o TH assume maior importância nos doentes co-infectados, do que nos doentes monoinfectados, uma vez que a progressão da doença hepática é mais rápida nos primeiros.⁶

Crítérios de inclusão

Para a realização de TH é necessário respeitar vários critérios de inclusão. Esses critérios são de ordem clínica, imunológica, virológica e geral e estão descritos no quadro 1.

Quanto aos critérios clínicos, os doentes não podem ter doenças definidoras de SIDA, uma vez que há um risco maior de reactivação no período pós-transplante, em virtude da imunossupressão induzida.⁴ Contudo, com a experiência ganha, algumas dessas doenças definidoras de SIDA deixaram de ser consideradas como contra-indicação absoluta, como por exemplo a pneumocistose, a tuberculose (TB) ou a candidose esofágica, enquanto que outras, como o linfoma primitivo do sistema nervoso central (SNC), a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a criptosporidiose, as infecções fúngicas sistémicas multirresistentes ou o sarcoma de Kaposi (SK) visceral se mantiveram, fundamentalmente, porque para elas não existe tratamento eficaz.⁴ Os critérios clínicos não são uniformes em todos os países.¹

Quanto aos critérios imunológicos, exige-se, para a realização do transplante, uma contagem de linfócitos TCD4⁺ superior a 200 células/ μ L. No entanto, muitos dos doentes com cirrose hepática apresentam linfopenia por hiperesplenismo e, por conseguinte apresentam uma diminuição no valor absoluto dos linfócitos TCD4⁺, apesar das percentagens serem normais. Logo, os doentes que apresentem uma contagem de linfócitos TCD4⁺ superior a 100 células / μ L e que tenham uma percentagem superior a 20%, podem ser incluídos.⁴

No que diz respeito aos critérios virológicos, os doentes devem apresentar uma carga vírica inferior a 50 cópias/ml, há pelo menos três meses.⁴

Por fim, existem critérios gerais de inclusão comuns a qualquer tipo de transplante, como a abstinência de drogas e a abstinência de álcool há pelo menos dois anos e seis meses, respectivamente.^{4,8} A ausência de distúrbios psiquiátricos e a existência de uma boa adesão à terapêutica são também condições consideradas como indispensáveis.

Além de todos os factores já referidos, será de igual modo importante a existência de um bom apoio social e familiar.

Quadro1 – Critérios de inclusão para transplante hepático de doentes infectados por VIH
<u>Clínicos, imunológicos, virológicos</u>
Ausência de infecções oportunistas nos últimos 6 meses
Linfócitos TCD4⁺ > 200/ µL ou > 100/ µL se % >20%
Carga vírica (RNA VIH) <50 cópias/ml há 3 meses
Sem história de linfoma primitivo do SNC, leucoencefalopatia multifocal progressiva, criptosporidiose, infecções fúngicas multirresistentes ou sarcoma de Kaposi visceral
<u>Gerais</u>
Abstinência de drogas (< 2 anos) e álcool (< 6 meses)
Avaliação psiquiátrica favorável
Apoio social e familiar
Capacidade de adesão

VIH – vírus da imunodeficiência humana; RNA- ácido ribonucleico; SNC – sistema nervoso central

Profilaxia no período pré-transplante hepático

No que diz respeito à profilaxia prévia ao TH, os doentes seropositivos para VIH seguem, por via de regra, as mesmas recomendações que as dos doentes seronegativos.¹ Em todos eles deve ser feito o rastreio da TB. Se houver evidência de TB latente ou, se houver história de tuberculose não tratada ou de contacto com um doente com tuberculose activa, deve ser feito o tratamento com isoniazida na dose de 300 mg/dia e com vitamina B6, durante nove meses. Idealmente, os doentes devem iniciar e completar o tratamento antes do transplante, mas caso não seja possível, poderão continuá-lo depois do mesmo¹.

Os candidatos a transplante devem também receber as vacinas aconselhadas no programa de imunização, como por exemplo, a da gripe, a do tétano, a das hepatites A e B e a pneumonia pneumocócica. Em doentes com contagem de linfócitos TCD4⁺ inferior a 200 células/ μ L, não deve ser feita a vacinação contra a varicela, a rubéola, o sarampo e a parotidite epidémica¹.

Profilaxia no período pós-transplante hepático

Tal como com os outros transplantados de órgãos, os transplantados hepáticos são considerados como doentes de alto risco para o desenvolvimento de infecções oportunistas no período pós-transplante, sendo que estas são consideradas uma grande causa de morbilidade e de mortalidade.¹

Nos doentes seropositivos para VIH o risco dessas infecções oportunistas é ainda maior em virtude da imunodeficiência subjacente e das já elevadas doses de imunossupressores que são administradas no período pós-transplante.⁴

Por isso, a profilaxia no período pós-transplante é necessária e segue as mesmas recomendações que para os doentes seronegativos, devendo incluir a profilaxia antifúngica, a prevenção de infecção por citomegalovírus (CMV), a profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*, a profilaxia para Toxoplasmose e ainda algumas vacinas.¹³

A profilaxia das infecções fúngicas é feita habitualmente com caspofungina que confere protecção contra a candidose e a aspergilose, que são as mais frequentes nestes doentes.¹³ A duração desta terapêutica depende da presença de vários factores de risco, entre os quais se destaca a hemodiálise, a retransplantação, a insuficiência hepática fulminante, uma clearance de creatinina inferior a 50 ml/min ou mais de três culturas positivas para *Candida* spp.¹³

A prevenção da infecção por CMV, deve ser realizada com valganciclovir, que é administrado durante três a seis meses após o TH. A profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*, deve iniciar-se com trimetoprim-sulfametazol, imediatamente após o TH, e mantido durante seis meses a um ano. Por fim, a profilaxia para infecção por *Toxoplasma gondii*, consta, de igual modo, da administração de trimetoprim-sulfametazol, embora a sua duração não esteja bem definida (habitualmente um ano).¹³

Por fim, o doente deve ser vacinado contra a gripe, a hepatite A, a hepatite B, tétano (renovada a cada 10 anos), e a pneumonia pneumocócica (renovada a cada três a cinco anos).¹

As vacinações deverão ser iniciadas três a seis meses após o transplante.¹

A imunossupressão e os anti-retrovíricos: um paradigma

Todos os doentes submetidos a transplante necessitam de iniciar terapêutica imunossupressora. A terapêutica imunossupressora mais utilizada é a combinação dos inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) com corticosteróides e/ou agentes anti-proliferativos (micofenolato de mofetil ou sirolimus).⁴ Esta terapêutica também é efectuada nos doentes seronegativos.⁸

O tacrolimus é o inibidor da calcineurina mais utilizado. Moreno e col. associou a utilização de não inibidores da calcineurina com o aumento da incidência de infecções oportunistas.⁸

Por outro lado, a eficácia da terapêutica com sirolimus, em diversos estudos, foi demonstrada na redução da replicação do VIH.¹⁴ Desta forma, a sua utilização em regime de monoterapia demonstrou ser benéfica na imunossupressão a longo termo e no controlo do VIH depois do transplante. O micofenolato de mofetil é considerado um imunossupressor eficaz devido à sua acção na infecção por VIH através de mecanismos virológicos e imunológicos.¹⁵

Para além da terapêutica imunossupressora, estes doentes também necessitam de iniciar TARV. Ora, um dos problemas colocados é a presença de interacções medicamentosas entre imunossupressores e anti-retrovíricos (ARVs). Os inibidores das proteases (IPs) e os análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (nNITRs) e os imunossupressores afectam a função do citocromo P450, especialmente da enzima CYP3A4.¹⁶ Se por um lado os IPs aumentam a concentração dos inibidores da calcineurina, através da inibição do CYP3A4, por outro lado os nNITRs diminuem os níveis de inibidores de calcineurina por estimulação do CYP3A4. Quando estes aumentam a concentração dos imunossupressores, aumenta o risco de infecções oportunistas e a toxicidade. Quando diminuem, facilitam a rejeição do enxerto.⁴

Estas dificuldades poderão ser ultrapassadas pela vigilância mais apertada dos níveis de imunossupressores e dos ARVs,¹⁷ ou através da utilização de fármacos, inibidores da integrase, como o raltegravir (RAL) que não interferem com a via do CYP450.¹⁸

Objectivos

Avaliar a sobrevida dos doentes co-infectados por VIH/VHC ou VHB submetidos a TH no Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação do Hospital de Curry Cabral, desde 2007 e analisar, retrospectivamente as suas características epidemiológicas, clínicas, imunológicas, virológicas e evolutivas, comparando os resultados obtidos, com o que foi descrito na literatura para os doentes mono-infectados por VHC ou VHB.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os doentes co-infectados por VIH/VHC ou VHB submetidos a TH no Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação do Hospital de Curry Cabral, desde Junho de 2007 até Dezembro de 2015.

Foi feita a revisão dos respectivos processos clínicos com colheita de dados demográficos, clínicos, de diagnóstico e de evolução, nomeadamente, do sexo, da idade, da carga vírica, da contagem de linfócitos TCD4⁺, das doenças oportunistas prévias ao TH, da causa do transplante, da sobrevida e da mortalidade. Toda a informação foi recolhida em Dezembro de 2015

Foram incluídos 26 doentes. 22 eram co-infectados por VIH/VHC, dois por VIH/VHB, um por VIH/VHB/VHC e um por VIH/VHB/VHC/VHD.

Os dados foram tratados com o Microsoft Excel 2010.

Resultados

As características demográficas, clínicas, virológicas e imunológicas, dos doentes estudados (numerados de 1 a 26), nomeadamente o sexo, a idade, a data de TH, a carga vírica e a contagem de linfócitos TCD4⁺, o tipo de co-infecção e o tipo de VIH, bem como as doenças oportunistas prévias ao transplante estão discriminadas no quadro 2.

De 2007 a 2015, foram realizados 26 TH em igual número de doentes infectados por VIH e co-infectados por vírus hepatotrópicos. Dezanove doentes eram do sexo masculino (73,1%) e sete doentes eram do sexo feminino (26,9%). As idades estavam compreendidas entre os 33 e os 67 anos.

Dos 26 doentes, 22 estavam co-infectados exclusivamente por VHC (13 pelo genótipo 1, sete pelo genótipo 4, um pelo genótipo 3 e um com genótipo indeterminado), dois doentes estavam co-infectados exclusivamente por VHB, um doente estava co-infectado por VHB/VHC (genótipo 1) e outro estava co-infectado por VHB/VHC/VHD. Ao contrário dos doentes co-infectados por VHC, que apresentavam carga vírica detectável à data do TH, todos os co-infectados por VHB apresentavam carga vírica indetectável.

Entre os doentes co-infectados por VHC, seis doentes tinham história de alcoolismo, um tinha história de CHC e outra tinha história de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). Em relação às características da infecção por VIH, apenas o segundo doente era seropositivo para vírus de imunodeficiência humana do tipo 2 (VIH-2), sendo os restantes 24 doentes seropositivos para vírus de imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1).

A carga vírica de VIH estava indetectável em todos os doentes, no momento do transplante e há mais de três meses. Em todos, a contagem de linfócitos TCD4⁺ estava dentro dos critérios de inclusão.

No que diz respeito às infecções oportunistas, que antecederam o TH, apenas três doentes tinham história prévia das mesmas. O terceiro doente teve tuberculose pulmonar e intestinal e candidose esofágica. O sétimo doente teve SK cutâneo e o doente número 16 teve TB pleuropulmonar. Todas estas patologias, tinham ocorrido mais de um ano antes e estavam curadas.

Quadro 2 - Características demográficas, clínicas, virológicas e imunológicas de 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB (2007-2015)

Doentes	Sexo	Idade	Data TH	Carga vírica	TDC4 ⁺	Co-infecção	VIH	Doenças oportunistas
1	M	38	14-06-2007	<50	439	VHC 1	1	não
2	M	55	20-06-2008	<50	320	VHC 1b	2	não
3	M	46	24-06-2008	<50	198	VHC 1a	1	Tb pulmonar e intestinal, candidose esofágica
4	F	36	11-08-2008	<50	200	VHC 1b	1	não
5	M	53	15-06-2010	<50	600	VHC 1b	1	não
6	M	51	08-08-2010	<50	288	VHC 4c/4d/CHC	1	não
7	M	45	28-08-2010	<50	450	VHB (ADN<20)	1	S.Kaposi cutâneo
8	M	55	08-10-2010	<50	113	VHC 1 /álcool	1	não
9	M	44	21-02-2011	<50	230	VHC 1/ álcool	1	não
10	F	35	23-02-2011	<50	580	VHC 1a (hepatite fulminante)	1	não
11	F	41	03-03-2011	<50	641	VHC 4/ PAF	1	não
12	M	33	28-10-2011	<50	263	VHC 1a	1	não
13	M	40	19-06-2012	<50	550	VHC 1a/álcool	1	não
14	M	47	26-11-2012	<50	211	VHC 4a/4c/4d	1	não
15	F	44	21-06-2013	<50	1014	VHC 4/CHC	1	não
16	M	42	05-07-2013	<50	400	VHB/VHC/VHD	1	TB pleuropulmonar
17	M	51	16-08-2013	<50	474	VHC 4a/4c/4d	1	não
18	F	55	08-12-2013	<20	497	VHC 4a/4c/4d	1	não
19	F	47	27-01-2014	<20	718	VHC 3	1	não
20	M	43	22-05-2014	<20	136	VHB/VHC 1	1	não
21	M	41	28-05-2014	<20	134	VHB (insuficiência hepática aguda)	1	não
22	M	60	17-09-2014	<20	253	VHC/álcool	1	não
23	M	49	08-02-2015	<20	315	VHC 4/álcool	1	não
24	M	67	24-02-2015	<20	306	VHC 1a	1	não
25	F	56	27-02-2015	<20	250	VHC 1	1	não
26	M	46	23-05-2015	<20	281	VHC 1a /álcool	1	não

ADN – ácido desoxirribonucleico; CHC – carcinoma hepatocelular; TH – transplante hepático; F – feminino; VHB – vírus da hepatite B; VHC – vírus da hepatite C; VHD – vírus da hepatite Delta; VIH – vírus da imunodeficiência humana; PAF – polineuropatia amiloidótica familiar; M – masculino; SK – sarcoma de Kaposi; TB – tuberculose

O gráfico 1 mostra a distribuição dos doentes por sexo e por grupo etário.

Na faixa etária dos 31 aos 35 anos, foram transplantados dois doentes, um do sexo feminino e outro do sexo masculino. Na faixa etária dos 36 aos 40 anos, foram incluídos três doentes (dois do sexo masculino e um do sexo feminino). Na faixa etária dos 41 aos 45 estavam incluídos sete doentes (cinco do sexo masculino e dois do sexo feminino), na faixa etária dos 46 aos 50, cinco (quatro do sexo masculino e um do sexo feminino), na faixa etária dos 51 aos 55, seis (cinco do sexo masculino e um do sexo feminino), na faixa etária dos 56 aos 60, foram incluídos dois doentes (um do sexo masculino e um do sexo feminino), e por fim na faixa etária dos 66 aos 70, apenas um doente transplantado, que era do sexo masculino.

Desta forma, a faixa etária em que houve o maior número de doentes transplantados foi a dos 41 aos 45.

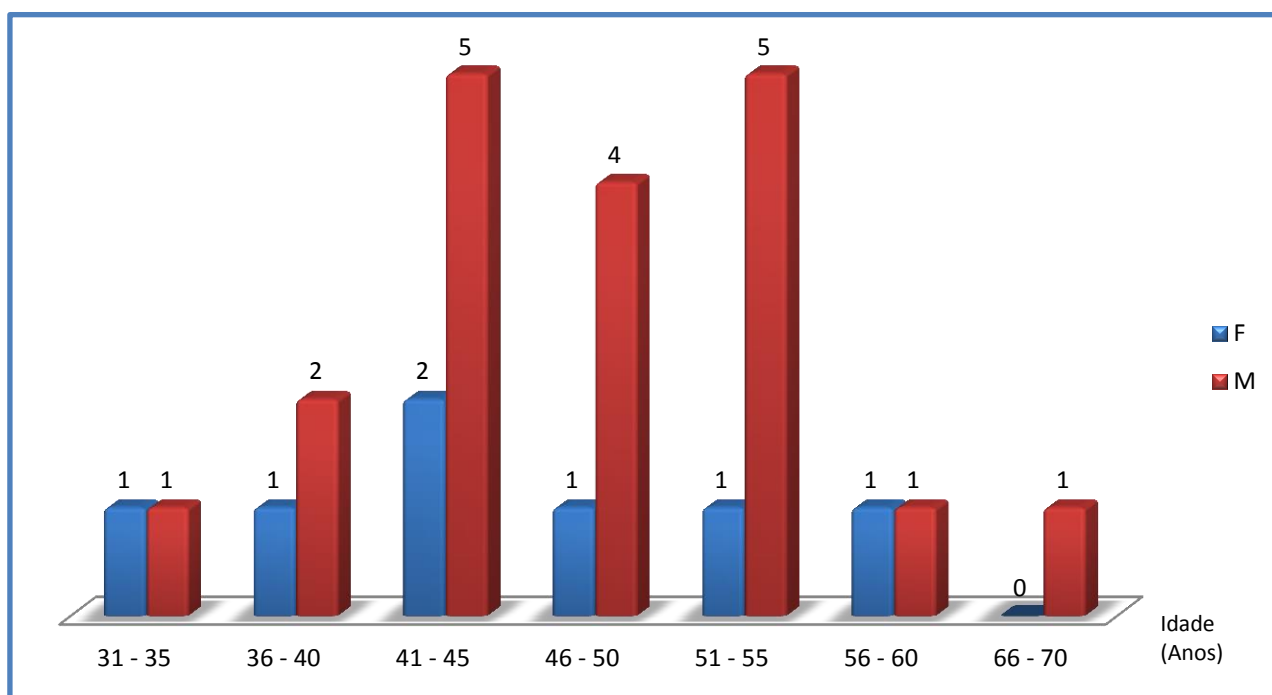


Gráfico 1 - Distribuição por sexo e por grupo etário de 26 doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB (2007-2015)

A evolução clínica dos 26 doentes transplantados, encontra-se descrita no quadro 3, nomeadamente, os óbitos que ocorreram até à data de colheita.

No total ocorreram seis óbitos (doentes 1,3,5,6,12 e 21). O doente número um era do sexo masculino, co-infectado por VHC e no período pré transplante não tivera doenças oportunistas prévias. Foi transplantado em Junho de 2007. O transplante decorreu sem intercorrências e teve alta assintomático. Por aparecimento de um quadro neurológico súbito com diminuição da força muscular nos membros inferiores e dificuldade respiratória de agravamento progressivo, interpretado como uma síndrome de Guillain-Barré, faleceria um mês depois.

O doente número 3 era do sexo masculino, co-infectado por VHC e apresentava como doenças oportunistas prévias tuberculose pulmonar e intestinal e candidose esofágica, sendo transplantado em Junho de 2008. Devido a acidente de viação faleceu em Março de 2014, ou seja seis anos depois.

O doente número 5 era do sexo masculino, co-infectado por VHC, não tinha doenças oportunistas prévias ao transplante, e foi transplantado em Junho de 2010. Nos cinco dias imediatos ao transplante, desenvolveu insuficiência hepática aguda. A biopsia realizada, revelou necrose hepática maciça compatível com falência primária do enxerto. Na sequência deste evento, faleceu nove dias após o transplante.

O doente número 6 era de igual modo do sexo masculino, co-infectado por VHC não tivera doenças oportunistas e foi transplantado em Agosto de 2010. Faleceu no período pós-operatório imediato, na sequência de enfarte agudo do miocárdio (EAM) com choque cardiogénico.

O doente número 12 era do sexo masculino, co-infectado por VHC também não tinha tido doenças oportunistas prévias ao TH, o qual se realizou em Outubro de 2011. Por recidiva de hepatite C com hepatite colestática fibrosante de grande gravidade, faleceria em Abril de 2012, ou seja seis meses depois.

Por fim, o doente número 21, era do sexo masculino, co-infectado por VHB, de igual modo, sem doenças oportunistas prévias ao transplante e, foi transplantado em Maio de 2014. No segundo dia do pós-operatório, desenvolveu quadro clínico de edema cerebral associado a hipertensão intracraniana do qual faleceria.

Todos os restantes doentes estavam bem e sem queixas, quando foi colhida a informação.

Quadro 3- Evolução clínica de 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB (2007-2015)	
Doentes	Evolução
1	Falecido a 28.7.07 (S. Guillain-Barré)
2	Vivo
3	Falecido a 31.3.14 (acidente de viação)
4	Vivo
5	Falecido a 24.6.10 (falência primária do enxerto)
6	Falecido a 9.8.10 (EAM-choque cardiogénico)
7	Vivo
8	Vivo
9	Vivo
10	Vivo
11	Vivo
12	Falecido a 16.4.12 (recidiva vírica com hepatite C colestática fibrosante)
13	Vivo
14	Vivo
15	Vivo
16	Vivo
17	Vivo
18	Vivo
19	Vivo
20	Vivo
21	Falecido a 30.5.14 (edema cerebral e hipertensão intracraniana no pós-operatório)
22	Vivo
23	Vivo
24	Vivo
25	Vivo
26	Vivo

EAM – enfarte agudo do miocárdio;

O gráfico 2 representa o número de doentes vivos à data da recolha dos dados, correlacionando o mesmo com a idade e com o sexo.

Portanto, considerando os mesmos intervalos de idades, do gráfico 1, é possível constatar que, no primeiro, segundo, terceiro e quarto intervalos faleceu um doente do sexo masculino, em cada um deles, perfazendo o total de quatro doentes do sexo masculino.

No quinto grupo, faleceram dois doentes do sexo masculino, enquanto nos dois últimos grupos os doentes encontravam-se vivos em Dezembro de 2015

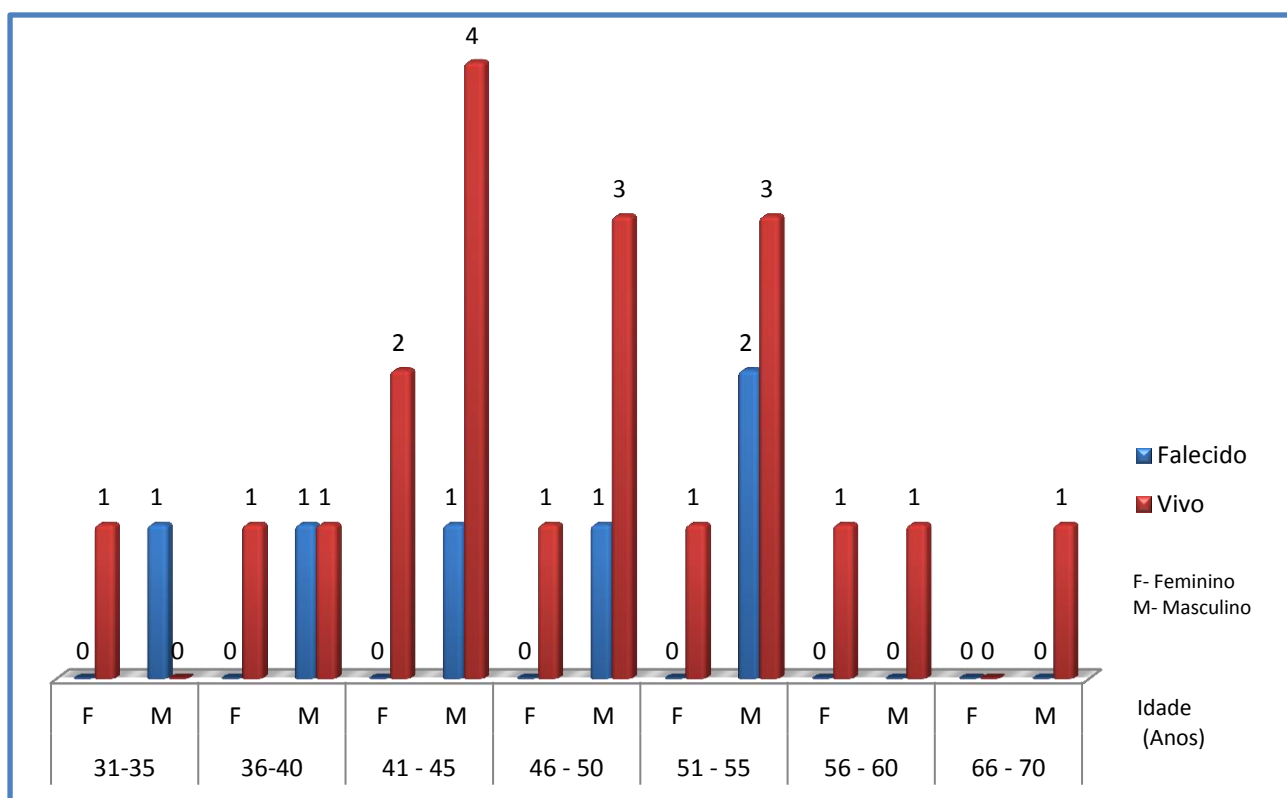


Gráfico 2 – Sobrevivência de doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB, de acordo com o sexo e o grupo etário (2007-2015)

O gráfico 3 mostra a taxa de sobrevivência global após o transplante, verificando-se que 76,9% dos doentes que foram submetidos a este procedimento cirúrgico sobreviveram e, 23,1% não sobreviveram.

No gráfico 4 está representado o tempo de sobrevivência após o transplante e o número de doentes que permaneciam vivos em Dezembro de 2015. Dos doentes que sobreviveram, 26,9% eram do sexo feminino e 53,9 % eram do sexo masculino.

No mesmo gráfico mostra-se ainda que dos 23,1% de doentes que não sobreviveram (nº6), a grande maioria (19,2%) não sobreviveu mais do que seis meses (nº5), enquanto apenas um doente viveu mais do que esse tempo e faleceu de causa não relacionável com o TH (acidente de viação).

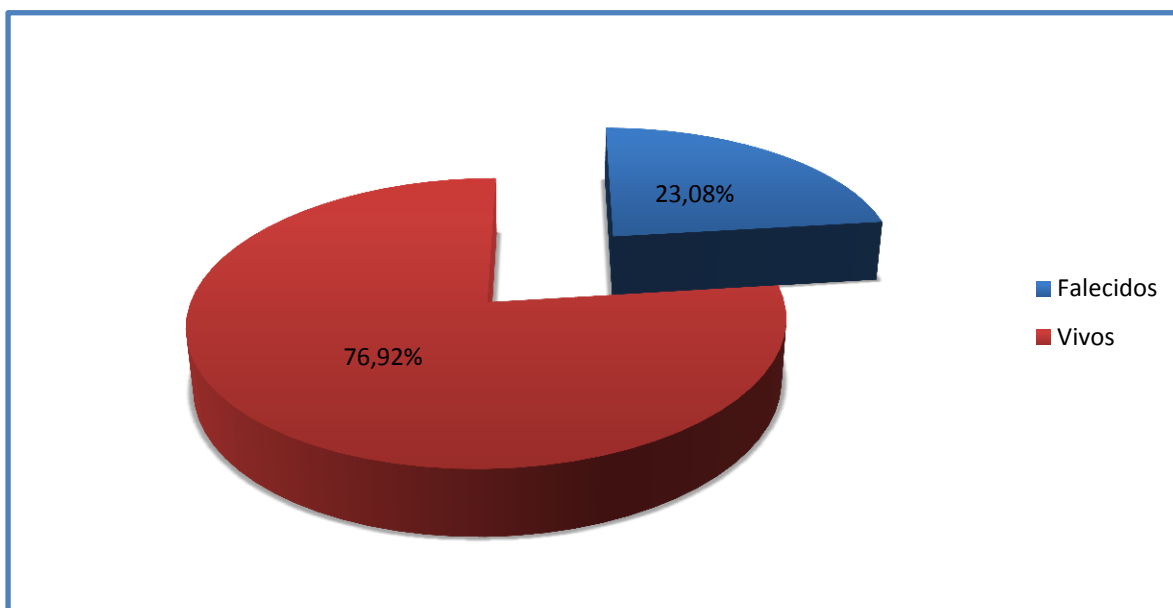


Gráfico 3 – Sobrevivência global de 26 doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB após transplante hepático (2007-2015)

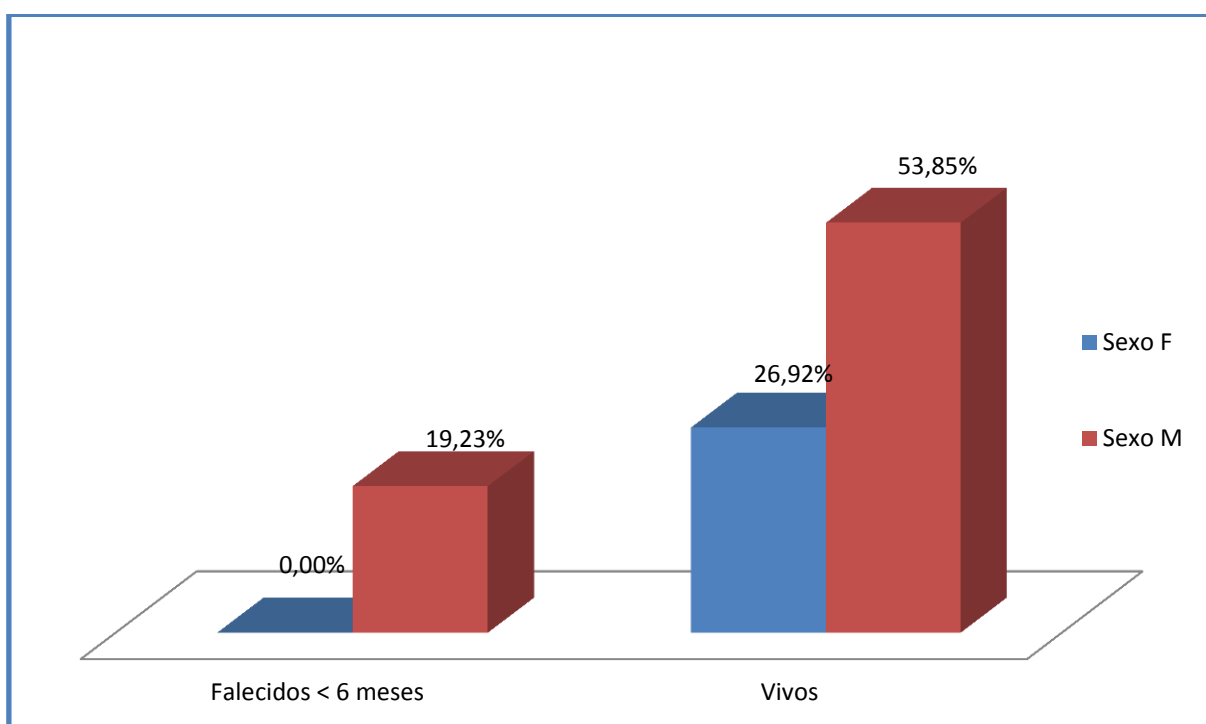


Gráfico 4 – Tempo de sobrevivência de 26 doentes transplantados hepáticos com co-infecção por VIH/VHC ou VHB, após o transplante hepático (2007-2015)

O tempo médio de sobrevivência dos 26 doentes foi de 38 meses (três anos e dois meses), tendo como referência a data de Dezembro de 2015.

No quadro 4 está representado a taxa média de sobrevivência dos 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB.

A taxa média de sobrevivência ao fim de um ano foi de 84,6%, ao fim de dois anos foi de 80,8% e ao fim de três anos foi de 80,8% .

Quadro 4 – Taxa média de sobrevivência dos 26 doentes transplantados hepáticos por co-infecção VIH/VHC ou VHB (2007-2015)			
	Taxa de sobrevivência média		
Doentes	1º ano após transplante	2º ano após transplante	3º ano após transplante
Falecidos	15,38%	19,23%	19,23%
Vivos	84,62%	80,77%	80,77%

Discussão

De acordo com os resultados obtidos em 26 doentes co-infectados por VIH/VHC ou VHB submetidos a TH, a sobrevivência global foi de 76,9%, e a sobrevivência ao fim de um ano, dois anos e três anos foi, respectivamente, de 84,6%, 80,8% e 80,8%. O tempo médio de sobrevivência foi de aproximadamente 38 meses. No total ocorreram seis óbitos.

Destes seis óbitos apenas três foram em consequência directa do transplante. O doente número 5 desenvolveu insuficiência hepática aguda e a biopsia revelou necrose hepática maciça compatível com falência primária do enxerto. O doente número 6 faleceu no pós-operatório na sequência de um enfarte agudo do miocárdio com choque cardiogénico. O doente número 21, faleceu no segundo dia do pós-operatório, com quadro clínico de edema cerebral associado a hipertensão intracraniana.

Quanto aos restantes três, a morte foi consequência de S. Guillain- Barré, acidente de viação e de recidiva de hepatite C com hepatite colestática fibrosante de grande gravidade.

Importa agora comparar estes resultados com as sobrevivências referidas em outros estudos publicados sobre o mesmo assunto. Por exemplo, um estudo realizado em 2001, os doentes infectados por VIH, que foram submetidos a TH, tiveram um seguimento de 42 meses e, não se demonstraram diferenças quanto à sobrevida do enxerto ou quanto à mortalidade entre as populações de seropositivos e de seronegativos.¹⁹

Num estudo de 2008, que envolvia doentes seropositivos para VIH, submetidos a transplante de órgão sólido, mostrou que as taxas de sobrevivência ao fim de um ano, dois anos e três anos foram, respectivamente, 87,1%, 72,8% e 72,8% e que os doentes seronegativos para VIH ao fim de um ano, dois e três anos, tinham uma taxa de sobrevivência, respectivamente, de 86,6%, 81,6%, 77,9%¹⁹. Neste estudo, apontavam como motivos para a menor sobrevida dos infectados por VIH a intolerância ao esquema de TARV, a co-infecção por VHC e uma contagem de linfócitos TCD4⁺ <200 células/μL após o transplante. No entanto, quando compararam as mesmas taxas de

sobrevivência entre doentes co-infectados e mono-infectados com o vírus da hepatite C não encontraram diferenças significativas de sobrevivência.¹⁹ Isto é, as diferenças na sobrevivência parecem resultar, não da presença de infecção por VIH, mas mais, da presença de co-infecção por VHC.

Um outro estudo de 2011, que envolvia 24 doentes com infecção por VIH, referia uma sobrevivência ao fim de um, dois e três anos, respectivamente, de 87%, 73% e 73%.²

Por outro lado, um estudo de 2011 respeitante a transplantados hepáticos co-infectados por VIH e por VHB e VHC, que envolvia 686 doentes, mostrou que a sobrevivência ao fim de um ano, dois anos e três anos, foi, respectivamente, de 84,5%, 73,5% e 66,2%.²⁰

Ainda em relação a co-infectados por VHC, um estudo de 2012 que envolvia 84 doentes mostrou sobrevivências a um ano, dois anos e três anos de 88%, 71% e 62%, respectivamente.²¹

Quando se avalia os resultados de alguns estudos envolvendo co-infectados por VIH/VHB, a sobrevivência ao fim de 3 anos atinge 100%²². Existe mesmo uma publicação, que refere sobrevivências a um ano de 75-100% e a cinco anos de 100%. A razão para esta melhor sobrevivência e para os melhores resultados em co-infectados por VHB do que em co-infectados por VHC, está na disponibilização de antivíricos potentes no tratamento de VHB, que permitem a realização do TH em doentes com a virémia controlada.²³ Esta condição, começa agora a ser possível também, com os novos antivíricos de acção directa para o tratamento do VHC.

Quando se comparam os diversos estudos com o nosso, as taxas de sobrevivência que encontrámos ao fim de um ano, dois anos e três anos, foram semelhantes e até superiores com a sobrevivência a um ano, dois anos e três anos, respectivamente, de 84,6%, 80,8% e 80,8%. Os resultados foram bons, quer para co-infectados por VHB, quer para co-infectados por VHC.

Para os bons resultados do TH no infectado por VIH, parece importante cumprir, rigorosamente, os diversos critérios de inclusão, de forma a realizar o transplante com

sucesso e a diminuir a mortalidade que lhe está associada. Todos os doentes deste estudo cumpriam esses critérios de inclusão. Para além disso, importa, igualmente, seleccionar os doentes numa fase precoce da descompensação hepática e otimizar o tratamento e o controlo das complicações peri e pós operatórias.²

No período pós-transplante as infecções são a maior preocupação, pois a combinação da imunossupressão resultante da infecção por VIH, com o início da toma de imunossuppressores para a prevenção da rejeição, tem um papel importante no aumento da morbilidade e da mortalidade.

Alguns Centros descrevem uma baixa incidência de infecções oportunistas “de novo” e que é pouco importante a relação entre infecções oportunistas e valores de linfócitos TCD4⁺ no período pré-transplante e a mortalidade que ocorre no período pós-transplante. O mais importante parece ser o estado imunitário do indivíduo e o controlo da carga vírica de VIH após a cirurgia. No nosso estudo, também não foram detectadas complicações oportunistas e com a TARV conseguiu-se um bom controlo vírico e imunológico.

Em vários Centros ocorreram, de igual modo, algumas complicações infecciosas não oportunistas nomeadamente, nos doentes co-infectados¹⁶, mas nenhum desses eventos foi detectado nos doentes da nossa amostra.

Para além das infecções, a recorrência de VHC, após o TH, é considerada por Duclos-Vallé e col. como a maior complicação do TH em co-infectados, sendo uma recorrência habitualmente precoce e grave, com rápida progressão para a cirrose hepática e muitas vezes desenvolvendo quadros de hepatite colestática fibrosante.²⁴ Um dos nossos doentes faleceria por este quadro clínico. O tratamento da recorrência do VHC, que até há pouco tempo se baseava em peguinterferão e ribavirina, era dificultado pelas interacções medicamentosas e pela sobreposição de toxicidades. Actualmente, o mesmo está facilitado pela disponibilização de antivíricos de acção directa, os quais irão, certamente, minimizar aquelas complicações.⁴

Conclusão

A infecção por VIH é hoje, uma doença crónica com sobrevida prolongada. Em consequência, a doença hepática crónica tornou-se numa importante causa de morbilidade e de mortalidade, progredindo para a cirrose, para o CHC e determinando em muitos doentes a necessidade de TH. O TH dos doentes infectados por VIH, ao contrário do que era regra antes da disponibilização de TARV, é hoje oferecido em todos os Centros de Transplantação.

A experiência acumulada, mostra que os doentes seropositivos para VIH, quando comparados com os doentes seronegativos, apresentam taxas de sobrevivência semelhantes, após o transplante. Contudo, verifica-se que os doentes co-infectados por VHC tiveram até agora pior prognóstico do que os doentes co-infectados por VHB, já que os piores resultados, quer em seropositivos, quer em seronegativos para VIH, resultam da recorrência da infecção por VHC e da reinfeção do enxerto, para os quais não estavam disponíveis tratamento eficazes. Esta situação poderá melhorar com os novos antivíricos de acção directa para o tratamento da hepatite C.

O TH em infectados por VIH, é uma modalidade terapêutica eficaz, que deve ser oferecida, desde que se respeitem os critérios de selecção dos doentes e não se deixe adiar o momento ideal para a sua referenciação, que é o do primeiro episódio de descompensação hepático.

Para otimizar os resultados do TH é indispensável a existência de uma equipa multidisciplinar, que inclua cirurgiões especializados em transplantes, infecciosologistas, hepatologistas, radiologistas, anestesistas, patologistas clínicos e enfermeiros.²⁵

Agradecimentos

Ao Dr. Fernando Maltez por me ter ajudado na elaboração deste trabalho final de mestrado e todo o apoio prestado durante a sua realização.

Ao Dr. João Machado por me ter dado oportunidade de consultar os dados dos doentes transplantados neste hospital.

À minha família e ao Diogo Sousa por me terem dado apoio aquando da elaboração deste trabalho final de mestrado.

Bibliografia

1. Miro J, Agüero F, Duclos-Vallée J-C, Mueller N, Grossi P, Moreno (2014) A. Infections in solid organ transplant HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect*; 20:119-130.
2. Sugawara Y, Tamura S, Kokudo (2011) Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. *World J Gastroint. Surg*; 3(2):21-28.
3. Vallet-Pichard A, Pol S. (2006) Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*; 44: S28-S34
4. Maltez F, Machado J, Correia F, Morbey A, Martins A, Barroso E. (2012) Transplante hepático e infecção por VIH. O estado da arte e os primeiros passos da experiência portuguesa. *RPDI*; (Vol 8) 66-75.
5. Tebas P. (2015) Solid organ transplantation in HIV-infected individuals. Uptodate (<http://www.uptodate.com/contents/solid-organ-transplantation-in-hiv-infected-individuals>)
6. Neff GW, Bonham A, Tzakis A *et al.* (2003) Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and End-Stage Liver disease. *Liver transplantation*, Vol 9, No 3; 239-247
7. Marinho RT. (2007) A doença hepática na infecção por VIH. *Coordenação Nacional para a infecção por VIH/sida*; 1-32
8. Baccarani U., Righi E, Adani GL *et al.* (2014) Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World Journal of Gastroenterology*; 20(18):5353-5362.
9. Joshi D, Agarwal K. (2015) Role of liver transplantation in human immunodeficiency virus positive patients. *World J Gastroint*; 21(43):12311-12321.
10. Statement on the surgeon and HIV infection. *Bull Am Coll Surg* 2004; 89:27-29.
11. Neuberger J. (2016) An update on liver transplantation: A critical review. *J Autoimmun*; 66:51-9

12. Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger Kw et al. (2005) Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end stage liver disease. *Liver transplant*; 11:1425-1430.
13. Gavalda J, Vidal E, Lumberras C. (2012) Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* ;27-33.
14. Heredia A, Amoroso A, Davis C et al. (2003) Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and accumulation of anti-HIV beta-chemokines: an approach to suppress R5 strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100:10411-10416
15. Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C et al. (2010) First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. *Transplantation*; 89: 733-738.
16. Roland ME, Barin B, Huprikar S, et al. (2016) Survival in HIV - positive Transplant Recipients Compared With Transplant Candidates and With HIV - negative Controls. *AIDS*; 30(3):435-444.
17. Baccarani U, Scudeller L, Adani GL et al. (2012) Is liver transplantation feasible in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus? *Liver transplant*; 18:744-745
18. Tricot L, Teicher E, Peytavin G et al. (2009) Safety and efficacy of raltegravir in HIV infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant*; 9:1946-1952
19. Menezes FG, Camargo LFA (2008) Revisão sobre transplante em HIV soropositivos: novos desafios e antigos obstáculos. *AIDS*; volume 3: 5-30.
20. Cooper C, Kanters S, Klein M et al. (2011) Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS*; 25:777-786.
21. Miro JM, Montejo M, Castells L et al (2012) Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant.*; 12(7):1866-1876
22. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM et al. (2009) Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS*; 23(9):1069-1076.

23. Joshi D, Agarwal K. (2015) Role of liver transplantation in human immunodeficiency virus positive patients. *World J Gastroint*; 21(43):12311-12321.
24. Duclos-Vallé JC, Vittecoq D, Teicher E *et al.* (2005) Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV–HCV co-infected patients. *Journal of Hepatology*; 42: 341–349
25. Johnston B, Conly J. (2008) Solid organ transplantation and HIV: A changing paradigm. *Can J Infect Dis Med Microbiol*; 19(6):425-429.